

Khảo sát biến thiên khoảng QT ở bệnh nhân được điều trị kháng sinh quinolon tại Bệnh viện Bạch Mai

Trần Quốc Quý*, Lê Võ Kiên**, Phan Đình Phong**, Trần Thanh Tùng***

Bác sĩ nội trú, Bộ môn Tim mạch, Đại học Y Hà Nội*

Viện Tim mạch Việt Nam, Bệnh viện Bạch Mai**

Bộ môn Dược lý, Đại học Y Hà Nội***

TÓM TẮT

Tổng quan: Kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ là một tác dụng không mong muốn của kháng sinh nhóm quinolon, có thể gây nên những rối loạn nhịp tim nguy hiểm như xoắn đỉnh.

Mục tiêu: (1) Đánh giá sự thay đổi của khoảng QT trên điện tâm đồ ở những bệnh nhân sau sử dụng kháng sinh quinolon; (2) Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi khoảng QT trên các bệnh nhân nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp: Từ tháng 8/2019 đến tháng 9/2020, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 166 bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh quinolon tại Bệnh viện Bạch Mai, đo đặc giá trị QTc trên điện tâm đồ trước và sau dùng thuốc, đồng thời đánh giá các nguy cơ gây kéo dài khoảng QTc.

Kết quả: Trong 166 bệnh nhân được điều trị kháng sinh quinolon, 64 bệnh nhân (38,6%) là nữ, độ tuổi trung bình $68,7 \pm 14,2$, số bệnh nhân có bệnh lý tim mạch là 126 (75,9%) bao gồm suy tim (51,8%), nhồi máu cơ tim (25,9%), hội chứng vành mạn tính (19,3%), bệnh động mạch ngoại vi (13,3%), các bệnh lý van tim (19,3%), nhồi máu phổi (5,4%)... Chỉ định sử dụng kháng sinh quinolon phổ biến nhất là nhiễm khuẩn hô hấp (81,3%), sau đó đến nhiễm khuẩn tiết niệu (13,3%), nhiễm khuẩn tiêu hóa (7,8%), nhiễm khuẩn cơ xương khớp (7,2%). Giá trị QTc trung bình sau dùng kháng sinh quinolon ($437,8 \pm 40,0$ ms) tăng có ý nghĩa thống

kê so với trước dùng ($430,3 \pm 33,7$ ms) với $p=0,006$. Có 21 bệnh nhân (12,7%) xuất hiện QTc kéo dài trên 500ms hoặc có QTc tăng thêm trên 60ms sau dùng quinolon. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến kéo dài QTc là suy tim, nhồi máu cơ tim, dùng thuốc lợi tiểu quai. Không ghi nhận các rối loạn nhịp nguy hiểm như xoắn đỉnh trong quá trình theo dõi.

Kết luận: Có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê độ dài khoảng QTc sau dùng kháng sinh quinolon.

Từ khóa: Kéo dài khoảng QT, kháng sinh quinolon.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Điện tâm đồ là một thăm dò không xâm lấn rất phổ biến trên lâm sàng và là công cụ không thể thiếu được của người bác sĩ tim mạch. Khi diễn giải bất cứ điện tâm đồ nào, việc xác định độ dài khoảng QT là rất quan trọng tuy nhiên lại thường ít được thực hiện. Khoảng QT được đo từ điểm bắt đầu của phức bộ QRS đến điểm cuối của sóng T khi nó trở về đường đẳng điện, đại diện cho thời gian khử cực và tái cực của cơ tâm thất. Giá trị QT thường được hiệu chỉnh theo nhịp tim, với phương pháp được sử dụng phổ biến nhất là công thức Bazett ($QTc = QT / \sqrt{RR}$). Sự kéo dài khoảng QT là rất nguy hiểm do nó có thể gây ra đột tử liên quan đến cơn tim nhanh thất đa hình thái, còn được gọi là xoắn đỉnh. Nguy cơ này tăng cao khi giá trị QTc ≥ 500 ms hoặc gia tăng trên

60ms so với giá trị nền [1]. Một bảng điểm dự đoán nguy cơ xuất hiện của kéo dài khoảng QTc đã được phát triển bởi Tisdale và cs bằng cách sử dụng các biến số lâm sàng là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự kéo dài khoảng QTc ở bệnh nhân nhập viện tại các đơn vị chăm sóc tim mạch, bao gồm giới nữ, tuổi ≥ 68 , dùng lợi tiểu quai, kali máu $\leq 3,5$ mEq/L, QTc lúc nhập viện ≥ 450 ms, nhồi máu cơ tim cấp, suy tim, nhiễm khuẩn huyết, dùng ≥ 1 thuốc gây kéo dài QTc [2].

Kháng sinh quinolon là một trong những nhóm kháng sinh được sử dụng rất phổ biến trên lâm sàng. Với phổ kháng khuẩn rộng, nhóm kháng sinh này được dùng để điều trị nhiều loại nhiễm khuẩn khác nhau như nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn đường tiêu hóa... [3]. Tuy nhiên, kháng sinh quinolon có thể gây ra nhiều tác dụng có hại đặc trưng như viêm gân, đứt gân; rối loạn cảm giác, vận động ở ngoại vi; tổn thương, biến dạng sụn khớp và đặc biệt là gây kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ [4]. Tại Việt Nam hiện còn rất ít các công trình nghiên cứu về vấn đề này.

Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu với 2 mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi của khoảng QT trên điện tâm đồ ở những bệnh nhân sau sử dụng kháng sinh quinolon và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi khoảng QT trên các bệnh nhân nghiên cứu.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Địa điểm và thời gian

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2019 đến tháng 9/2020.

Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Những bệnh nhân trên 16 tuổi được chẩn đoán nhiễm trùng hô hấp, tiết niệu, tiêu hóa... có chỉ định điều trị bằng kháng sinh quinolon đường uống hoặc tĩnh mạch.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không được

làm điện tâm đồ trước và sau khi sử dụng kháng sinh quinolon; bệnh nhân đang sử dụng kháng sinh quinolon khi nhập viện hoặc sử dụng kháng sinh quinolon trong vòng 7 ngày trước đó; bệnh nhân bị các rối loạn nhịp tim như rung nhĩ, cuồng nhĩ, block nhánh (QRS > 120 ms) hoặc đang được tạo nhịp nhân tạo, phụ nữ có thai.

Phương pháp nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, tiến cứu.

Phương pháp thu thập số liệu

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu được thu thập các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng, đo đặc khoảng QTc trên điện tâm đồ trước và sau dùng kháng sinh quinolon (sau tối thiểu 5 chu kỳ bán thải của thuốc [5]). Khoảng QT được đo đặc bằng phương pháp thủ công trên điện tâm đồ 12 chuyển đạo bởi 2 bác sĩ nội trú theo cùng 1 quy trình: lựa chọn chuyển đạo đo có kết thúc của sóng T được xác định rõ ràng nhất, các lần đo tiến hành trên cùng 1 chuyển đạo và giá trị QT hiệu chỉnh theo nhịp tim bằng công thức Bazett. Thang điểm Tisdale (bảng 1) được áp dụng hồi cứu để tiên lượng nguy cơ kéo dài khoảng QT ở bệnh nhân [2]. Sự kéo dài khoảng QTc được định nghĩa là giá trị khoảng QTc sau dùng thuốc từ 500ms trở lên (ở bệnh nhân có khoảng QTc nền < 500 ms) hoặc tăng hơn so với khoảng QTc nền trên 60ms ($\Delta QTc > 60$ ms) [1].

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. Để so sánh giữa hai biến định lượng có phân phối chuẩn chúng tôi dùng phép kiểm định "t". Để so sánh sự khác biệt giữa các biến định tính, chúng tôi dùng phép kiểm định chi bình phương. Nguy cơ kéo dài QTc ($QTc \geq 500$ ms hoặc $\Delta QTc > 60$ ms) được đánh giá trong mô hình hồi quy logistic. Các biến số được đánh giá trong thang điểm Tisdale và liên quan đến kéo dài QTc trong phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến.

Bảng 1. Thang điểm Tisdale

Yếu tố nguy cơ	Điểm số
Tuổi ≥ 68	1
Giới nữ	1
Dùng thuốc lợi tiểu quai	1
Kali máu $\leq 3,5$ mEq/L	2
QTc lúc nhập viện ≥ 450 ms	2
Nhồi máu cơ tim cấp	2
Suy tim	3
Nhiễm khuẩn huyết	3
Dùng 1 thuốc gây kéo dài QTc	3
Dùng ≥ 2 thuốc gây kéo dài QTc	3
Tổng điểm tối đa	21

(Nguy cơ thấp: ≤ 6 điểm; Nguy cơ trung bình: 7-10 điểm; Nguy cơ cao: ≥ 11 điểm).

KẾT QUẢ

Từ tháng 8/2019 đến tháng 9/2020, có 166 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn đưa vào nghiên cứu.

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%)
Đặc điểm chung	Tuổi	68,7 \pm 14,2
	Giới nữ	64 (38,6%)
	BMI	21,3 \pm 3,4
Bệnh lý tim mạch	Suy tim	86 (51,8%)
	Nhồi máu cơ tim	43 (25,9%)
	Hội chứng vành mạn	32 (19,3%)
	Rối loạn nhịp	8 (4,8%)
	Bệnh động mạch ngoại vi	22 (13,3%)
	Các bệnh lý van tim	32 (19,3%)
	Nhồi máu phổi	9 (5,4%)

Bệnh lý nhiễm khuẩn	Nhiễm khuẩn hô hấp	135 (81,3%)
	Nhiễm khuẩn tiêu hóa	13 (7,8%)
	Nhiễm khuẩn tiết niệu	22 (13,3%)
	Nhiễm khuẩn cơ xương khớp	12 (7,2%)
	Nhiễm khuẩn huyết	5 (3,0%)
Loại kháng sinh	Ciprofloxacin	39 (23,5%)
	Levofloxacin	102 (61,4%)
	Moxifloxacin	25 (15,1%)

Nhận xét: 64 bệnh nhân (38,6%) là nữ, độ tuổi trung bình $68,7 \pm 14,2$, số bệnh nhân có bệnh lý tim mạch là 126 (75,9%) bao gồm suy tim (51,8%), nhồi máu cơ tim (25,9%), hội chứng vành mạn tính (19,3%), bệnh động mạch ngoại vi (13,3%), các bệnh lý van tim (19,3%), nhồi máu phổi (5,4%)...

Chi định sử dụng kháng sinh quinolon phổ biến nhất là nhiễm khuẩn hô hấp (81,3%), sau đó đến nhiễm khuẩn tiết niệu (13,3%), nhiễm khuẩn tiêu hóa (7,8%), nhiễm khuẩn cơ xương khớp (7,2%).

Biến thiên khoảng QTc ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3. Biến thiên khoảng QTc ở bệnh nhân dùng kháng sinh quinolon

	$\bar{X} \pm SD$		p	n
	QTc trước (ms)	QTc sau (ms)		
Quinolon	$430,3 \pm 33,7$	$437,8 \pm 40,0$	0,006	166
Ciprofloxacin	$429,1 \pm 30,5$	$430,2 \pm 38,6$	0,843	39
Levofloxacin	$429,9 \pm 36,7$	$436,1 \pm 40,4$	0,085	102
Moxifloxacin	$434,0 \pm 26,1$	$456,4 \pm 36,1$	0,000	25

Nhận xét: Có sự gia tăng có ý nghĩa thống kê giá trị trung bình của khoảng QTc ở bệnh nhân sau sử dụng kháng sinh quinolon nói chung và kháng sinh moxifloxacin, với $p < 0,05$.

Bảng 4. Biến thiên khoảng QTc theo phân tầng nguy cơ dựa trên thang điểm Tisdale

Phân tầng nguy cơ	$\bar{X} \pm SD$		p	n
	QTc trước (ms)	QTc sau (ms)		
Thấp	$413,4 \pm 29,1$	$418,5 \pm 27,1$	0,199	58
Trung bình	$432,7 \pm 29,9$	$438,1 \pm 38,8$	0,234	64
Cao	$449,3 \pm 34,3$	$462,8 \pm 42,6$	0,025	44

Nhận xét: Có sự khác biệt về giá trị QTc trước và sau dùng kháng sinh quinolon ở nhóm bệnh nhân thuộc phân tầng nguy cơ cao, giá trị QTc trung bình tăng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Sự kéo dài khoảng QTc ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong 166 bệnh nhân được nghiên cứu, có 21 bệnh nhân xuất hiện QTc kéo dài (được định nghĩa là QTc sau từ 500ms trở lên hoặc $\Delta QTc > 60ms$) sau dùng kháng sinh quinolon (chiếm tỷ lệ 12,7%).

Bảng 5. Phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố nguy cơ gây kéo dài khoảng QTc theo thang điểm Tisdale

Các yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
Tuổi ≥ 68	1,26	0,48 – 3,31	0,641
Giới nữ	1,23	0,49 – 3,10	0,665
Dùng thuốc lợi tiểu quai	4,90	1,79 – 13,41	0,002
Kali máu $\leq 3,5$ mEq/L	0,84	0,32 – 2,22	0,729
QTc lúc nhập viện ≥ 450 ms	2,04	0,80 – 5,21	0,137
Nhồi máu cơ tim cấp	3,09	1,21 – 7,90	0,019
Suy tim	11,06	2,49 – 49,23	0,002
Nhiễm khuẩn huyết	1,76	0,19 – 16,57	0,620
Dùng 1 thuốc gây kéo dài QTc	2,87	0,82 – 10,01	0,099
Dùng ≥ 2 thuốc gây kéo dài QTc	2,61	0,76 – 9,00	0,129

Nhận xét: Trong phân tích đơn biến, các yếu tố nguy cơ liên quan đến kéo dài khoảng QTc ở bệnh nhân dùng kháng sinh quinolon là dùng thuốc lợi tiểu quai ($p=0,002$), nhồi máu cơ tim cấp ($p=0,019$) và suy tim ($p=0,002$).

Bảng 6. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố nguy cơ gây kéo dài khoảng QTc

Các yếu tố nguy cơ	OR	95% CI	p
Suy tim	6,30	1,21 – 32,67	0,028
Nhồi máu cơ tim cấp	1,59	0,58 – 4,43	0,365
Dùng thuốc lợi tiểu quai	2,13	0,70 – 6,49	0,183

Nhận xét: Sau khi phân tích đa biến, yếu tố độc lập tiên lượng nguy cơ gây kéo dài khoảng QTc ở bệnh nhân dùng kháng sinh quinolon là suy tim ($p=0,028$).

BÀN LUẬN

Trong những năm cuối thế kỷ 20, đầu thế kỷ 21, tại Hoa Kỳ, một trong những nguyên nhân phổ biến nhất khiến cho nhiều thuốc bị rút khỏi thị trường là do các thuốc này gây nên sự kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ liên quan đến các rối loạn

nhịp thất nguy hiểm, trong đó có xoắn đỉnh [6]. Rất nhiều thuốc với những chỉ định và cơ chế tác dụng khác nhau làm kéo dài khoảng QT như thuốc chống loạn nhịp nhóm IA (quinidin, procainamid), nhóm III (amiodaron), thuốc kháng histamin (terfenadin, astemizol), thuốc chống sốt rét (quinin, chloroquin)... [7]. Kháng sinh quinolon, một loại kháng sinh sử dụng phổ biến trên lâm sàng, đặc biệt là trong viêm phổi bệnh viện (trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhiễm khuẩn hô hấp chiếm 81,3%) đã được chứng minh có nguy cơ kéo dài khoảng QT

do chẹn dòng kali ra ngoài tế bào qua kênh IKr ở pha 3 của điện thế hoạt động cơ tim, với moxifloxacin là loại kháng sinh quinolon có nguy cơ cao nhất, tiếp đến lần lượt là levofloxacin và ciprofloxacin [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị QTc trung bình sau dùng kháng sinh quinolon nói chung và moxifloxacin đều tăng có ý nghĩa thống kê, sự thay đổi này không quan sát được ở nhóm bệnh nhân dùng ciprofloxacin và levofloxacin tuy có cỡ mẫu lớn hơn. Tuy nhiên, tỷ lệ gây xoắn đỉnh liên quan đến quinolon là rất thấp [9], chúng tôi cũng không ghi nhận được rối loạn nhịp thất nguy hiểm nào xảy ra ở 166 bệnh nhân nghiên cứu.

Độ dài khoảng QT trên điện tâm đồ bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, chính vì vậy năm 2013, Tisdale và cs đã phát triển một thang điểm dự đoán nguy cơ xuất hiện của kéo dài khoảng QTc dựa vào nhiều biến số lâm sàng [2]. Ở nghiên cứu này, những bệnh nhân thuộc phân nhóm nguy cơ cao có sự gia tăng đáng kể khoảng QT sau dùng kháng sinh quinolon ($462,8 \pm 42,6$ ms so với $449,3 \pm 34,3$ ms, $p = 0,025$), điều này không quan sát thấy ở nhóm nguy cơ trung bình và thấp. Trong 166 bệnh nhân

sau dùng quinolon, 21 bệnh nhân (12,7%) xuất hiện QTc ≥ 500 ms hoặc có Δ QTc > 60 ms, điều này càng khẳng định tầm quan trọng của việc theo dõi sát độ dài khoảng QT ở những bệnh nhân dùng quinolon, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Những bệnh nhân này nên được làm lại điện tâm đồ sau dùng thuốc 8-12 tiếng, kèm theo điều chỉnh các nguy cơ kèm theo như hạ kali máu, đồng thời hạn chế dùng lợi tiểu quai nếu có thể [1]. Suy tim, một yếu tố độc lập tiên lượng nguy cơ kéo dài khoảng QTc trong nghiên cứu này, là bệnh lý rất phổ biến ở những bệnh nhân tim mạch có chỉ định dùng kháng sinh quinolon (86/166 bệnh nhân, chiếm 51,8%), do một trong những nguyên nhân gây ra đợt cấp mất bù suy tim là nhiễm khuẩn, đặc biệt là viêm phổi.

KẾT LUẬN

Giá trị khoảng QTc tăng lên có ý nghĩa sau dùng kháng sinh quinolon, đặc biệt là ở những bệnh nhân nguy cơ cao theo thang điểm Tisdale. Các yếu tố làm tăng nguy cơ kéo dài QTc là suy tim, nhồi máu cơ tim, dùng lợi tiểu quai, trong đó suy tim là yếu tố tiên lượng độc lập.

SUMMARY

Background: QT interval prolongation on the electrocardiogram is an undesirable effect of quinolone antibiotics, which can cause dangerous arrhythmias such as torsades de pointes.

Objectives: (1) To evaluate the change of the QT interval on the electrocardiogram in patients after using quinolone antibiotics, (2) Analyze several factors influencing the change in QT interval in patients.

Methods: From August 2019 to September 2020, we conducted a study on 166 patients treated with quinolone antibiotics at Bach Mai Hospital, measured QTc values on pre and after treatment, and evaluate the risk factors associate with QTc interval prolongation.

Results: Of 166 patients treated with quinolone antibiotics, 64 patients (38.6%) were female, mean age was 68.7 ± 14.2 , the number of patients with cardiovascular disease was 126 (75,9%) included heart failure (51.8%), myocardial infarction (25.9%), chronic coronary syndrome (19.3%), peripheral artery disease (13.3%), heart valve diseases (19.3%), pulmonary infarction (5.4%)... The most common indication for quinolone antibiotics is respiratory infection (81.3%), then urinary tract infections (13.3%), gastrointestinal infections (7.8%), musculoskeletal infections (7.2%). The mean QTc value after using

quinolone antibiotics (437.8 ± 40.0 ms) increased significantly compared to before (430.3 ± 33.7 ms) with $p = 0.006$. There were 21 patients (12.7%) with QTc prolongation over 500ms or increased QTc over 60ms after using quinolone. Risk factors associated with QTc prolongation are heart failure, myocardial infarction, and use of loop diuretics. No dangerous arrhythmias such as torsades de pointes were observed during the follow-up.

Conclusion: There was a statistically significant increase in the QTc interval after using quinolone antibiotics.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Drew Barbara J., Ackerman Michael J., Funk Marjorie, et al. (2010). Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *Circulation*, **121**(8), 1047–1060.
2. Tisdale J.E., Jaynes H.A., Kingery J.R., et al. (2013). Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, **6**(4), 479–487.
3. Wolfson J.S. and Hooper D.C. (1989). Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, **2**(4), 378–424.
4. Stahlmann R. (2002). Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicology letters*, **127**(1–3), 269–277.
5. Trinkley K.E., Page R.L., Lien H., et al. (2013). QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin*, **29**(12), 1719–1726.
6. Roden D.M. (2004). Drug-induced prolongation of the QT interval. *New England Journal of Medicine*, **350**(10), 1013–1022.
7. Nachimuthu S., Assar M.D., and Schussler J.M. (2012). Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Therapeutic advances in drug safety*, **3**(5), 241–253.
8. Briasoulis A., Agarwal V., and Pierce W.J. (2011). QT prolongation and torsade de pointes induced by fluoroquinolones: infrequent side effects from commonly used medications. *Cardiology*, **120**(2), 103–110.
9. Owens R.C. and Ambrose P.G. (2002). Torsades de pointes associated with fluoroquinolones. *Pharmacotherapy*, **22**(5), 663–668; discussion 668–672.